

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gadovist, 1,0 mmol/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 604,72 mg gadobutrooli (vastab 1,0 mmol-le gadobutroolile, mis sisaldab 157,25 mg gadoliiniumi).

INN. *Gadobutrolum*

1 vial 2 ml lahusega sisaldab 1209,44 mg gadobutrooli.

1 vial 7,5 ml lahusega sisaldab 4535,4 mg gadobutrooli.

1 vial 15 ml lahusega sisaldab 9070,8 mg gadobutrooli.

1 vial 30 ml lahusega sisaldab 18141,6 mg gadobutrooli.

1 eeltäidetud süstel 5,0 ml lahusega sisaldab 3023,60 mg gadobutrooli.

1 eeltäidetud süstel 7,5 ml lahusega sisaldab 4535,40 mg gadobutrooli.

1 eeltäidetud süstel 10 ml lahusega sisaldab 6047,20 mg gadobutrooli.

1 eeltäidetud süstel 15 ml lahusega sisaldab 9070,80 mg gadobutrooli.

1 eeltäidetud süstel 20 ml lahusega sisaldab 12094,40 mg gadobutrooli.

1 kolbampull 15 ml lahusega sisaldab 9070,80 mg gadobutrooli.

1 kolbampull 20 ml lahusega sisaldab 12094,40 mg gadobutrooli.

1 kolbampull 30 ml lahusega sisaldab 18141,60 mg gadobutrooli.

1 infusioonipudel 65 ml lahusega sisaldab 39306,8 mg gadobutrooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 1 ml sisaldab 0,00056 mmol (vastab 0,013 mg-le) naatriumi (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu või kahvatukollane vedelik.

Füüsikalised-keemilised omadused:

osmolaalsus 37 °C juures: 1603 mOsm/kg H₂O;

viskoossus 37 °C juures: 4,96 mPa·s.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

Gadovist on näidustatud kasutamiseks täiskasvanutel, noorukitel ning 2-aastastel ja vanematel lastel:

- kontrastainena kraniaalse ja spinaalse magnetresonantsmograafilise uuringu (MRT) puhul.
- kontrastainena maksa või neerude MRT-uuringus, kui on suur kahtlus või on tõendeid haiguskollete esinemisest, et klassifitseerida need haiguskolded hea- või pahaloomulisteks.
- kontrastainena magnetresonantsangiograafias (MRA).

Gadovist'i saab kasutada MRT-uuringus ka kogu keha patoloogiate väljaselgitamiseks.

See hõlbustab ebanormaalsete struktuuride või haiguskollete visualiseerimist ning aitab eristada tervet ja patoloogilist kude.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gadovist'i võivad manustada ainult magnetresonantstomograafilise uuringu läbiviimises kogenud tervishoiutöötajad.

Manustamisviis

See ravimpreparaat on ainult intravenoosseks manustamiseks.

Vajatav annus manustatakse intravenoosseboolussüstina. Kontrasteeritud MRT võib alata kohe pärast seda (natuke aega pärast süsti, sõltuvalt sellest, millist sekvensi kasutatakse, ja uuringu protokollist).

Optimaalne kontrasteerumine on jälgitav kontrasteeritud MRA korral kontrastaine esmase arterite läbimise ajal ning KNS näidustuste korral umbes 15 minuti jooksul pärast Gadovist'i süstimist (aeg oleneb lesiooni/koe tüübist).

Kontrastainega uuringuteks sobivad eriti hästi T1-kaalutud sekvensid.

Kontrastaine intravaskulaarsel manustamisel peab patsient võimalusel lamama. Manustamise järgselt tuleb patsienti vähemalt 30 minuti jooksul jälgida, kuna kogemus näitab, et enamik kontrastainetega seotud kõrvaltoimeid avaldub selle aja jooksul.

Kasutusjuhend

Ravim on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks.

Seda ravimpreparaati tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida.

Gadovist'i ei tohi kasutada tõsise värvimuutuse, sademe esinemise või defektse mahuti korral.

Viaalid/infusioonipudelid

Gadovist'i lahust ei tohi tõmmata süstlasse enne kui seda hakatakse koheselt kasutama. Kummikorki tohib läbistada vaid ühe korra.

Kui seda preparaati soovitakse kasutada automaatse manustamissüsteemiga, peab tootja poolt olema näidatud toote sobivus selle meditsiinilise seadmega. Samuti tuleb rangelt järgida vastava seadme tootja täiendavaid juhiseid.

Kontrastaine lahus, mida ühe uuringu jooksul ära ei kasutatud, tuleb hävitada.

Süstlid

Süstel tuleb pakendist välja võtta ja süstimiseks valmis seada vahetult enne manustamist.

Otsmine kate tuleb eemaldada alles vahetult enne manustamist.

Kolbampullid

Kontrastainet peavad manustama kvalifitseeritud töötajad, järgides asjakohaseid protseduure ja kasutades sobivaid seadmeid.

Kontrastaine manustamisel tuleb alati kasutada steriilseid meetodeid.

Kontrastaine manustamiseks tuleb kasutada MEDRAD Spectris®-tüüpi injektorit.

Tuleb järgida ka juhiseid vastava seadme tootjalt.

Annustamine

Täiskasvanud

KNS näidustused

Soovitatav annus täiskasvanutele on 0,1 mmol kehakaalu kg kohta (mmol/kg), mis on 1,0 M lahuse puhul ekvivalentne annusega 0,1 ml kehakaalu kg kohta.

Kui hoolimata normaalsest MR-ülesvõttest jääb püsima tugev kliiniline kahtlus lesiooni suhtes või kui täpsem informatsioon võib mõjutada patsiendi ravi, siis võib 30 minuti jooksul pärast esimest süsti teha täiendava süsti annuses kuni 0,2 ml kehakaalu kg kohta.

Kogu keha MRT (v.a MRA)

Üldiselt on kliinilise küsimuse lahendamiseks küllaldane manustada 0,1 ml Gadovist'i kehakaalu kilogrammi kohta.

Kontrasteeritud MRA

Ühe pildivälja (FOV) ülesvõte: alla 75 kg kaaluvatel patsientidel 7,5 ml; 75 kg ja rohkem kaaluvatel patsientidel 10 ml (vastab 0,1-0,15 mmol kehakaalu kg kohta).

Rohkem kui ühe pildivälja (FOV) ülesvõte: alla 75 kg kaaluvatel patsientidel 15 ml; 75 kg ja rohkem kaaluvatel patsientidel 20 ml (vastab 0,2-0,3 mmol kehakaalu kg kohta).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Gadovist'i võib kasutada raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) ja maksa transplantatsiooni perioperatiivsel perioodil ainult pärast riski/kasu hoolikat hindamist, kui diagnostiline informatsioon on hädavajalik ja seda ei ole võimalik saada ilma kontrastaineta teostatud MRT uuringuga (vt. lõik 4.4). Kui Gadovist'i on vajalik kasutada, siis ei tohi annus ületada 0,1 mmol/kg kehakaalu kohta. Uuringu jooksul ei tohi kasutada rohkem kui ühte annust. Kuna puudub informatsioon korduva manustamise kohta, siis ei tohi Gadovist'i süstimist korrata varem kui 7 päeva möödumisel.

Lapsed

2 aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel on soovitatav annus kõigi näidustuste puhul (vt lõik 4.1) 0,1 mmol Gadovist'i kehakaalu kg kohta (vastab 0,1 ml-le Gadovist'ile kehakaalu kg kohta).

Gadovist'i ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel efektiivsuse ja ohutuse andmete puudumise tõttu.

Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Eakatel patsientidel tuleb kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Gadovist'i süstimisel väikese valendikuga veenidesse võivad tekkida kõrvaltoimetena punetus ja turse.

Tavapärased magnetresonantstomograafia ohutusnõuded, iseäranis ferromagneetiliste materjalide välistamine, kehtivad ka Gadovist'i kasutamisel.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Sarnaselt teistele intravenoossetele kontrastainetele, võib ka Gadovist põhjustada anafülaktoidseid/ülitundlikkus- või teisi idiosünkraatilisi reaktsioone, mida iseloomustavad kardiovaskulaarsed, respiratoorsed või kutaansed manifestatsioonid, mis võivad olla tõsised (sh šokk). Südme-veresoonekonna haigusi põdevad patsiendid on üldiselt enam ohustatud tõsiste või isegi surmaga lõppevate ülitundlikkusreaktsioonide tekke suhtes.

Ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk võib olla kõrgem, kui:

- patsiendil on varem esinenud ülitundlikkust mõne kontrastaine suhtes;
- patsiendil on esinenud bronhiaalastmat;
- patsiendil on esinenud allergiat.

Eriti hoolikalt tuleb enne Gadovist'i kasutamist hinnata riski/kasu suhet allergilise eelsoodumusega patsientidel.

Enamik neist reaktsioonidest tekib poole tunni jooksul pärast manustamist. Seetõttu on soovitatav patsienti pärast protseduuri jälgida.

Võimaliku ülitundlikkusreaktsiooni puhuks on tarvilik vajalike ravimite olemasolu ning valmisolek esmaabimeetmete rakendamiseks (vt lõik 4.2).

Harva on täheldatud hilinevad anafülaktoideid reaktsioone (tekivad tunde või päevi pärast manustamist) (vt lõik 4.8).

Neerufunktsiooni kahjustus

Enne Gadovist'i manustamist tuleb kõiki patsiente uurida neerufunktsiooni häirete suhtes laboratoorsete analüüside põhjal.

Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamisel on teatatud nefrogeense süsteemse fibroosi (NSF) tekkest patsientidel, kellel on äge või krooniline raske neerufunktsiooni kahjustus (GFR < 30 ml/min/1.73m²). Eriti ohustatud on patsiendid, kellel toimub maksa transplantatsioon, kuna ägeda neerupuudulikkuse esinemissagedus selles grupis on kõrge.

Kuna Gadovist'i kasutamisel esineb võimalus NSF'i tekkeks, tuleb seda kasutada raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ja maksa transplantatsiooni perioperatiivsel perioodil pärast hoolikat riski/kasu suhte hindamist, kui diagnostiline informatsioon on hädavajalik ja informatsiooni ei ole võimalik saada ilma kontrastaineta teostatud MRT uuringuga.

Hemodialüüsi tegemine veidi aega pärast Gadovist'i manustamist võib olla kasulik Gadovist'i organismist eemaldamiseks. Puuduvad andmed, mis toetaksid hemodialüüsi kasutamist NSF'i vältimiseks või raviks neil patsientidel, kellele parajasti ei teostata hemodialüüsi.

Eakad

Eakatel inimestel võib gadobutrooli renaalne kliirens olla langenud. Seetõttu on 65-aastaste ja vanemate patsientide uurimine neerukahjustuse osas eriti oluline.

Krambid

Sarnaselt teiste gadoliiniumi sisaldavate kontrastainetega, tuleb olla ettevaatlik madala krambilävega patsientide puhul.

Abiained

See preparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta (keskmine annus 70 kg kaaluva inimese puhul), mistõttu võib lugeda naatriumi-vabaks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed gadobutrooli kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust suurte annuste korduval manustamisel (vt lõik 5.3).

Gadovisti'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui gadobutrooli kasutamine ei ole naise kliinilise seisundi tõttu vajalik.

Imetamine

Gadoliiniumi sisaldavad kontrastained erituvad rinnapiima väga väikeses koguses (vt lõik 5.3).

Kliinilise annuse puhul ei ole ette näha toimet väikelapsele, kuna rinnapiima eritub väike kogus ja imendub soolestikust halvasti. Rinnaga toitmise jätkamine või selle katkestamine 24 tunniks pärast Gadovist'i manustamist sõltub arsti ja imetava ema otsusest.

Fertiilsus

Loomkatsed ei viita fertiilsuse kahjustumisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Gadovist'i ohutusprofiil põhineb enam kui 5700 patsiendiga läbi viidud kliiniliste uuringute ja turuletuleku järgse seire andmetel.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 0,5\%$) Gadovist'i saanud patsientidel on peavalu, iiveldus ja peapööritus.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed Gadovist'i saanud patsientidel on südameseiskus ja rasked anafülaktoidsed reaktsioonid (sh hingamisseiskus ja anafülaktoidne šokk).

Harva on täheldatud hiliseid (tekivad tunde kuni päevi hiljem) anafülaktoidseid reaktsioone (vt lõik 4.4).

Enamik kõrvaltoimetest olid kerge kuni mõõduka raskusega.

Allpool olevas tabelis on toodud Gadovist'iga esinenud kõrvaltoimed. Need on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Kindla kõrvaltoime, selle sünonüümide ja seotud seisundite kirjeldamisel on kasutatud kõige sobivamat MedDRA terminit.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed on jaotatud nende esinemissageduste järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$). Kõrvaltoimed, mida täheldati ainult turuletuleku järgsel perioodil ning mille esinemissagedust ei saa hinnata, on loetletud tulbas "Teadmata".

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes või turuletuleku järgsel perioodil Gadovist'iga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed

	Esinemissagedus			
Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus/ anafülaktoidne reaktsioon* [#] (nt anafülaktoidne šokk ^{§*} , vereringe kollaps ^{§*} , hingamisseiskus ^{§*} , kopsuturse ^{§*} , bronhospasm [§] , tsüanoos [§] , orofarüngeaalne turse ^{§*} , kõriturse [§] , hüpotensioon*, vererõhu tõus [§] , valu rinnus [§] , urtikaaria,		

		näo turse, angioödeem [§] , konjunktiviit [§] , silmaaugude turse, õhetus, hüperhidroos [§] , köha [§] , aevastamine [§] , põletustunne [§] , kahvatus [§])		
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peapööritus, düsgeusia, paresteesia	Teadvusekaotus*, krambid, parosmia	
Südame häired			Tahhükardia, palpitatsioonid	Südameseiskus*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe*		
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine	Suu kuivus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Erüteem, pruuritus (sh generaliseerunud pruuritus), lööve (sh generaliseerunud, makulaarne, papulaarne, sügelev lööve)		Nefrogeenne süsteemne fibroos (NSF)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Süstekoha reaktsioon ⁰ , kuumatunne	Halb enesetunne, külmatunne	

* Selle kõrvaltoime puhul on teatatud eluohtlikest ja/või surmaga lõppenud juhtudest.

Ükski ülitundlikkus/anafülaktoitse reaktsiooni sümptom ei esinenud kliinilistes uuringutes sagedamini kui "harva" (v.a urtikaaria).

§ Ülitundlikkus/anafülaktoidseid reaktsioone on esinenud ainult turuletuleku järgsel perioodil (esinemissagedus teadmata).

⁰ Süstekoha reaktsioonid (erinevad) hõlmavad järgmisi seisundeid: süstekohal esinev ekstrasvasatsioon, põletustunne, külmatunne, soojatunne, erüteem või lööve, valu, hematoom.

Allergilise eelsoodumusega patsientidel esineb ülitundlikkusreaktsioone sagedamini kui teistel.

Gadovist'i kasutamisel on üksikjuhtudel teatatud nefrogeense süsteemse fibroosi (NSF) tekkest (vt lõik 4.4).

Lapsed

140 pediaatrilisel patsiendil ühe annusega läbi viidud I/III faasi uuringu andmetel (vt lõik 5.1) on 2-aastastel ja vanematel lastel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedused, tüübid ja raskusastmed eeldatavalt sarnased täiskasvanute teadaoleva kõrvaltoimete profiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Maksimaalne inimesel testitud päevane üksikannus on 1,5 mmol gadobutrooli kehakaalu kg kohta. Kliinilise kasutamise jooksul ei ole seni teatatud üleannustamisest põhjustatud intoksikatsiooni sümptomeid.

Ettevaatusena on soovitatav tahtmatu üleannustamise korral teha kardiovaskulaarne monitooring (kaasa arvatud EKG) ning kontrollida neerufunktsiooni.

Üleannustamise korral neerupuudulikkusega patsientidele, saab Gadovist'i eemaldada hemodialüüsiga. Pärast 3 hemodialüüsi seansi on organismist eemaldatud ligikaudu 98% ainest. Siiski puuduvad tõendid selle kohta, et hemodialüüs on sobiv nefrogeense süsteemse fibroosi (NSF) ärahoidmiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: paramagnetilised kontrastained, ATC-kood: V08CA09

Toimemehhanism

Kontrasteerumine põhineb gadobutroolil, mis on gadoliiniumist (III) ja makrotsükliilisest ligandist dihidroksü-hüdroksümetüülpropüül-tetra-asatsüklododekaan-tri-äädikhapest (butroolist) koosnev mitte-ioonine kompleks.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes annustes lühendab gadobutrool prootonite relaksatsiooniaega koevedelikus. 0,47 T (20 MHz), pH 7 ja 40°C juures on paramagneetiline efekt (relaksiivsus), määrates plasmas mõõdetud spinn-võre relaksatsiooniajale (T_1) avaldatava mõju järgi, umbes 5,6 l mmol⁻¹ sek⁻¹, ning spinn-spinn relaksatsiooniaeg (T_2) umbes 6,5 l mmol⁻¹ sek⁻¹. Vahemikus 0,47 kuni 2,0 teslat on relaksiivsus magnetvälja tugevusest ainult väheses sõltuvuses.

Gadobutrool ei läbi tervet hematoentsefaalbarjääri ning ei kuhju seetõttu ka terves ajukoes ega lesioonides, mille korral hematoentsefaalbarjäär on kahjustamata. Gadobutrooli kõrgete lokaalsete koekontsentratsioonide korral põhjustab T2 toime signaali intensiivsuse vähenemise.

Kliiniline efektiivsus

Kesktes III faasi maksauuringus oli kontrastieelse ja -järgse MRT keskmine sensitiivsus kahjustuste avastamisel ja potentsiaalsete pahaloomuliste maksakahjustuste klassifitseerimisel (patsiendipõhine analüüs) Gadovist'iga ravitud patsientide hulgas 79% ja spetsiifilisus 81%.

Kesktes III faasi neeru-uuringus oli keskmine sensitiivsus paha- ja healoomuliste neerukahjustuste klassifitseerimisel 91% (patsiendipõhine analüüs) ja 85% (kahjustusepõhine analüüs). Patsiendipõhisel analüüsil oli keskmine spetsiifilisus 52% ja kahjustusepõhisel analüüsil 82%.

Sensitiivsuse tõus kontrastieelse ja kombineeritud (kontrastieelse ja -järgse) MRT võrdlemisel (Gadovist'iga ravitud patsientidel) oli maksauuringus 33% (patsiendipõhine analüüs) ja neeru-uuringus 18% (patsiendipõhine ja kahjustusepõhine analüüs). Spetsiifilisuse tõus kontrastieelse ja kombineeritud (kontrastieelse ja -järgse) MRT võrdlemisel oli maksauuringus 9% (patsiendipõhine analüüs), neeru-uuringus spetsiifilisuse tõusu ei täheldatud (patsiendipõhine ja kahjustusepõhine analüüs).

Kõik tulemused on keskmised tulemused, mis on saadud neutraalse vaatlejaga uuringutest.

Intraindividuaalses ristuuris võrreldi 132 patsiendil Gadovist'i kasutamist meglumiingadoteraadiga (mõlemal annuses 0,1 mmol/kg) aju kasvajaaluste kollete visualiseerimises.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli kujutise keskmise pimehindaja (ing *median blinded reader*) eelistus Gadovist'i või meglumiingadoteraadi suhtes. Gadovist'i paremust näitas p-väärtus 0,0004. Gadovist'i eelistati 42 patsiendi puhul (32%) võrrelduna meglumiingadoteraadi üldise eelistusega 16 patsiendi puhul (12%). 74 patsiendi korral (56%) ei eelistatud kumbagi kontrastainet.

Teise muutuja – haiguskolde/ajukoe signaali intensiivsuse suhe (ing *lesion-to-brain ratio*) oli Gadovist'i puhul statistiliselt oluliselt kõrgem ($p < 0,0003$).

Kontrasteerumise protsent oli Gadovist'i kasutamisel kõrgem kui meglumiingadoteraadi puhul, kujutise pimehindajale statistiliselt oluline erinevusega ($p < 0,0003$).

Signaali/müra suhte (ing *contrast-to-noise ratio*) keskmine väärtus oli Gadovist'i kasutamisel kõrgem (129) kui meglumiingadoteraadi puhul (98). Erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Lapsed

140 pediaatrilisel patsiendil (vanuses 2...17 aastat) viidi läbi I/III faasi üheannuseline uuring, kus neil teostati KNS, maksa ja neerude kontrasteeritud magnetresonantstomograafiline uuring (MRT) või kontrasteeritud magnetresonantsangiograafia (MRA). Kõik uuringus hinnatud parameetrid näitasid diagnostilist efektiivsust ja diagnostilise usaldusväärsuse tõusu, vanusegruppide vahel erinevusi ei olnud. Uuringus taluti Gadovist'i hästi - gadobutrooli ohutusprofiil oli sama, mis täiskasvanutel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist jaotub gadobutrool kiiresti ekstratsellulaarruumis. Seundumine plasmavalkudega on tühine. Gadobutrooli farmakokineetilised omadused inimesel on proportsionaalsed annusega. Annustamisel kuni 0,4 mmol kehakaalu kg kohta langeb gadobutrooli plasmasisaldus kahefaasiliselt. Pärast gadobutrooli 0,1 mmol/kg annust tuvastati 2 minutit pärast süsti gadobutrooli plasmas keskmiselt 0,59 mmol/l ja 60 minutit pärast süsti 0,3 mmol/l.

Biotransformatsioon

Plasmas ja uriinis ei ole metaboliite tuvastatud.

Eritumine

Kahe tunni pärast oli uriiniga elimineerunud üle 50% ja 12 tunni pärast üle 90% manustatud annusest keskmise terminaalse poolväärtusajaga 1,8 tundi (1,3...2,1 tundi), mis vastab renaalse eliminatsiooni kiirusele. Pärast gadobutrooli annust 0,1 mmol/kg eritus 72 tunni jooksul pärast manustamist keskmiselt $100,3 \pm 2,6\%$ annusest. Tervetel inimestel on gadobutrooli renaalne kliirens $1,1...1,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, seega võrreldav inuliini renaalse kliirensiga, mis osutab asjaolule, et gadobutrool elimineerub peamiselt glomerulaarfiltratsiooni teel. Alla 0,1% annusest elimineerub väljaheitega.

Omadused patsientide erirühmadel

Lapsed

140 pediaatrilisel patsiendil (vanuses 2...17 aastat) viidi läbi I/III faasi üheannuseline uuring, kus neil teostati KNS, maksa ja neerude magnetresonantstomograafiline uuring (MRT) või magnetresonantsangiograafia (MRA).

Uuring näitas, et üle 2-aastastel lastel ja täiskasvanutel on gadobutrooli üldine farmakokineetiline (FK) profiil sarnane. FK parameetrid nagu kogukliirens (Cl_{tot}), kõveraalne pindala (AUC) ja jaotusruumala (V) suurenesid kehakaalu tõustes. Patsiendi vanus või sugu ei avaldanud farmakokineetikale eraldi lisamõju. Manustatud gadobutrooli annusest eritus uriiniga 6 tunni jooksul peale süstimist 98,7% (mediaan), mis kinnitab gadobutrooli kiiret renaalset eritumist ka pediaatrilises vanuserühmas.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Sõltuvalt vanuse tõustes tekkivatest neerufunktsiooni füsioloogilistest muutustest, suurenes tervetel eakatel (65-aastased ja vanemad) vabatahtlikel AUC ligikaudu 33% (meestel) ja 54% (naistel), lõplik poolväärtusaeg suurenes ligikaudu 33% (meestel) ja 58% (naistel). Plasma kliirens vähenes ligikaudu 25% (meestel) ja 35% (naistel). Kõigil vabatahtlikel oli 24 tunni pärast uriiniga eritunud kogu manustatud annus, erinevusi eakate ja mitte-eakate vabatahtlike vahel ei täheldatud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel pikeneb vähenenud glomerulaarfiltratsiooni tõttu gadobutrooli seerumi poolväärtusaeg. Mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) patsientidel pikenes keskmine lõplik poolväärtusaeg 5,8 tunnini. Raske neerufunktsiooni kahjustusega ($CL_{CR} < 30$ ml/min) patsientidel, kellele ei teostata hemodialüüsi, pikenes see väärtus 17,6 tunnini. Keskmine seerumi kliirens vähenes kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) 0,49 ml/min/kg-ni ja raske neerufunktsiooni kahjustusega ($CL_{CR} < 30$ ml/min) patsientidel, kellele ei teostata hemodialüüsi 0,16 ml/min/kg-ni. Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel toimus täielik uriiniga eritumine 72 tunni jooksul. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel eritus uriiniga 5 päeva jooksul ligikaudu 80% manustatud annusest (vt ka lõigud 4.2 ja 4.4). Dialüüsi vajavatel patsientidel oli gadobutrool peaaegu täielikult seerumist eemaldatud pärast kolmandat dialüüsi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse ja genotoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktiivtoksilisuse uuringutes põhjustas korduv intravenoosne ravi 8...16 kordsete (kehapindala kohta) või 25...50 kordsete (kehakaalu kohta) inimese diagnostiliste annustega rottidel ja küülikutel loote arengu peetust ning rottidel, ahvidel ja küülikutel lootesurmade sagenemist. Seni ei ole teada, kas ka ühekordne manustamine võib neid toimeid esile kutsuda.

Radioaktiivselt märgistatud gadobutrooli intravenoossel manustamisel imetavatele rottidele kandus piimaga vastündinud rottidele vähem kui 0,1% manustatud annusest.

Uriiniga eritunud annuse järgi määratuna on suukaudsel manustamisel toimeaine imendumine rottidel väga vähene, ligikaudu 5%.

Prekliinilistes kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogilistes uuringutes täheldati olenevalt manustatud annusest mõõduvat vererõhu tõusu ja müokardi kontraktilisuse suurenemist. Inimestel ei ole neid toimeid täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kalkobutroolnaatrium
Trometamool
Vesinikkloriidhape 1N (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Kõlblikkusaeg pärast mahuti esmast avamist:

Süstelahus, mida ühe uuringu jooksul ära ei kasutata, tuleb hävitada. 20...25°C juures püsib toote keemiline, füüsikaline ja mikrobioloogiline kasutamisstabiilsus 24 tundi. Mikrobioloogilisest aspektist peaks toodet kasutama kohe. Kui toodet ei kasutata kohe, vastutab kasutamiseks valmisoleva toote säilivusaja ja tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Avatud ravimi säilitamistingimuste kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal (I tüüpi klaas) stopperi (klorobutüülelastomeer) ja alumiiniumist sise- ja välislakikihiga äärik-
kattega sisaldab 2 ml, 7,5 ml, 15 ml või 30 ml süstelahust.

Infusioonipudel (II tüüpi klaas) stopperi (klorobutüülelastomeer) ja alumiiniumist sise- ja
välislakikihiga äärik-
kattega sisaldab 65 ml süstelahust.

Pakendis on:

1 või 3 viaali 2 ml süstelahusega;
1 või 10 viaali 7,5 ml, 15 ml või 30 ml süstelahusega;
1 või 10 infusioonipudelit 65 ml süstelahusega.

10 ml süstel (I tüüpi klaas) kolvi stopperi (klorobutüülelastomeer) ja otsmise kattega
(klorobutüülelastomeer) sisaldab 5 ml, 7,5 ml või 10 ml süstelahust.

17 ml süstel (I tüüpi klaas) kolvi stopperi (klorobutüülelastomeer) ja otsmise kattega
(klorobutüülelastomeer) sisaldab 15 ml süstelahust.

20 ml süstel (I tüüpi klaas) kolvi stopperi (klorobutüülelastomeer) ja otsmise kattega
(klorobutüülelastomeer) sisaldab 20 ml süstelahust.

65 ml kolbampull (tsükloolefiinpolümeer) kolvi stopperi (polüisopreen, tüüp I, silikoonõliga
töödeldud), otsmise katte (klorobutüülkumm), kõva südamik (polükarbonaat), kaitsekorgi
(polüpropüleen) ja pöördmutriga (polükarbonaat) sisaldab 15, 20 või 30 ml süstelahust.

Pakendis on 1 või 5 süstlit või kolbampulli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kontrastaine lahus, mida ühe uuringu jooksul ära ei kasutatud, tuleb ära visata.
Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Viaalidelt/pudelilt/süstlitelt/kolbampullidelt eemaldatav teabesedel tuleb kleepida patsiendi
haigusloole, mis võimaldab täpselt registreerida millist gadoliiniumi sisaldavat kontrastaine kasutati.
Samuti tuleb üles märkida kasutatud annus.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

441604

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.03.2004/28.02.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014